

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

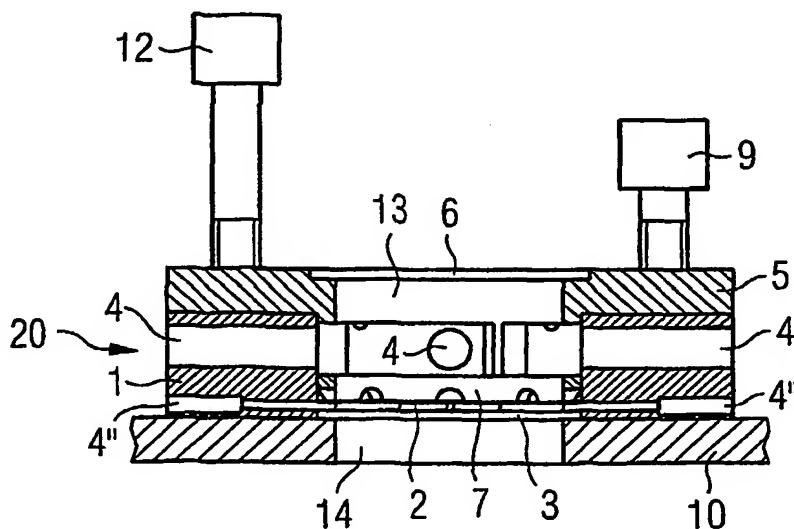
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/033617 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12M 3/06, (72) Erfinder; und
C12N 5/00 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDL, Josef [DE/DE];
Matthias-Götzstr. 8, 94501 Aldersbach (DE). SCHERZE,
Wilhelm [DE/DE]; Spargelweg 11, 90765 Fürth (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2002/010359
- (22) Internationales Anmeldedatum: (81) Bestimmungsstaat (national): US.
16. September 2002 (16.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch Erklärung gemäß Regel 4.17:
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PAN - BIOTECH GMBH [DE/DE]; Gewerbepark
13, 94501 Aidenbach (DE). Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CELL CULTURE CHAMBER FOR A CELL CULTURE SYSTEM

(54) Bezeichnung: ZELLKULTURKAMMER FÜR EIN ZELLKULTURSYSTEM



(57) Abstract: A cell culture chamber (20) for a closed cell culture system serving to continuously supply different cells with liquid nutrient media, growth factors, gases or the like essentially consists of a membrane plate (1) with a membrane (2) for accommodating at least one cell culture and with a number of channels (4, 4', 4'', 4''') for supplying liquid, gassing and connecting sensors, of a transparent glass pane (3), which is placed on one side of the membrane plate (1) while provided for observing the inside of the cell culture chamber (20) from this side, and consists of a connecting plate (5), which is placed on the opposite side of the membrane plate (1) and which is provided with an incorporated, transparent glass pane (6) for illuminating the inside of the cell culture chamber (20) from this opposite side with the aid of an assigned lighting system.

(57) Zusammenfassung: Eine Zellkulturkammer (20) für ein geschlossenes Zellkultursystem zur kontinuierlichen Versorgung unterschiedlicher Zellen mit flüssigen Nährmedien, Wachstumsfaktoren, Gasen oder dergleichen besteht im wesentlichen aus einer Membranplatte (1) mit einer Membran (2) zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur und einer Anzahl von Kanälen (4, 4', 4'', 4''') für Flüssigkeitszufuhr, Begasung und Sensorikanschluss, einer auf der einen Seite der Membranplatte (1) angeordneten, lichtdurchlässigen Glasscheibe (3) für eine Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten einen Seite aus und aus einer auf der anderen, gegenüberliegenden Seite der Membranplatte (1) angeordneten Anschlussplatte (5) mit eingebauter, lichtdurchlässiger Glasscheibe (6) für eine Beleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten anderen Seite aus mit Hilfe eines zugeordneten Beleuchtungssystems.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/033617 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12M 3/06,
C12N 5/00

Matthias-Götzstr. 8, 94501 Aldersbach (DE). SCHERZE,
Wilhelm [DE/DE]; Spargelweg 11, 90765 Fürth (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2002/010359

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. September 2002 (16.09.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): PAN - BIOTECH GMBH [DE/DE]; Gewerbepark
13, 94501 Aidenbach (DE).

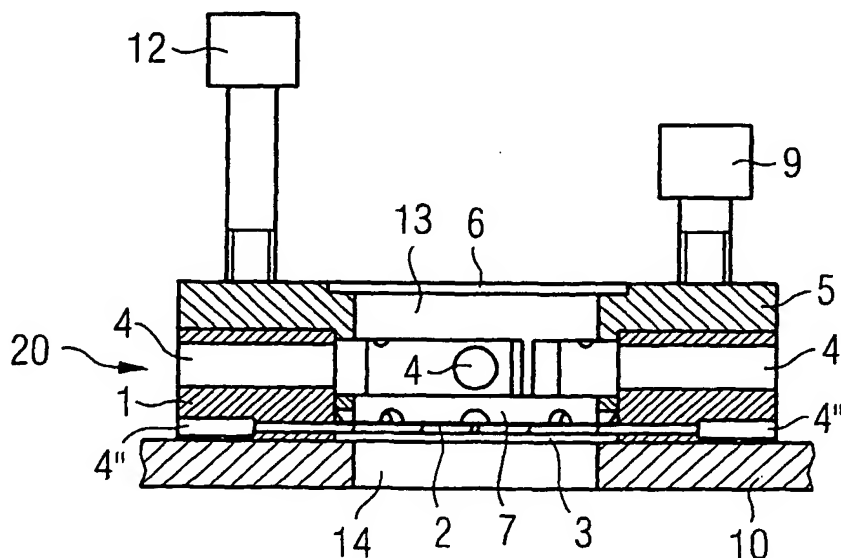
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDL, Josef [DE/DE];

(54) Title: CELL CULTURE CHAMBER FOR A CELL CULTURE SYSTEM

(54) Bezeichnung: ZELLKULTURKAMMER FÜR EIN ZELLKULTURSYSTEM



(57) Abstract: A cell culture chamber (20) for a closed cell culture system serving to continuously supply different cells with liquid nutrient media, growth factors, gases or the like essentially consists of a membrane plate (1) with a membrane (2) for accommodating at least one cell culture and with a number of channels (4, 4', 4'', 4''') for supplying liquid, gassing and connecting sensors, of a transparent glass pane (3), which is placed on one side of the membrane plate (1) while provided for observing the inside of the cell culture chamber (20) from this side, and consists of a connecting plate (5), which is placed on the opposite side of the membrane plate (1) and which is provided with an incorporated, transparent glass pane (6) for illuminating the inside of the cell culture chamber (20) from this opposite side.

side with the aid of an assigned lighting system.

(57) Zusammenfassung: Eine Zellkulturkammer (20) für ein geschlossenes Zellkultursystem zur kontinuierlichen Versorgung unterschiedlicher Zellen mit flüssigen Nährmedien, Wachstumsfaktoren, Gasen oder dergleichen besteht im wesentlichen aus einer Membranplatte (1) mit einer Membran (2) zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur und einer Anzahl von Kanälen (4, 4', 4'', 4''') für Flüssigkeitszufuhr, Begasung und Sensorikanschluss, einer auf der einen Seite der Membranplatte (1) angeordneten, lichtdurchlässigen Glasscheibe (3) für eine Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten einen Seite aus und aus einer auf der anderen, gegenüberliegenden Seite der Membranplatte (1) angeordneten Anschlussplatte (5) mit eingebauter, lichtdurchlässiger Glasscheibe (6) für eine Beleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten anderen Seite aus mit Hilfe eines zugeordneten Beleuchtungssystems.

PAN-Biotech GmbH, Gewerbepark 13, D-94501 Aidenbach

Zellkulturkammer für ein Zellkultursystem

Die Erfindung betrifft eine Zellkulturkammer für ein geschlossenes Zellkultursystem zur kontinuierlichen Versorgung verschiedenster Zellen mit flüssigen Nährmedien, Wachstumsfaktoren, Gasen und dergleichen.

Unter Zellkultur versteht man im wesentlichen eine Kultur, die von einzelnen Zellen angesetzt wird, die entweder von Gewebeteilen, von primären Kulturen, von Zell-Linien oder Zell-Stämmen durch enzymatische, mechanische oder chemische Zerteilung herrühren. Zur Kultivierung der Zellen werden üblicherweise Kulturgefäße aus Plastik verwendet, die in CO₂-Brutschränken inkubiert werden. Diese garantieren eine konstante Temperatur (z.B. 37°C) und eine Pufferung des Mediums durch eine 5 %- bis 10 %-ige CO₂-Begasung. Die Sauerstoffversorgung erfolgt durch einfache Diffusion. Bei den bekannten Einrichtungen sind Co-Kultivierung und frei veränderliche Inkubationsbedingungen in der Regel nicht möglich.

Zur mikroskopischen Beobachtung oder zu speziellen Untersuchungen müssen die Kulturgefäße aus dem jeweiligen Brutschrank entnommen werden, wobei die Inkubation unterbrochen wird, die Zellen sich abkühlen und somit die Versuchsbedingungen nicht mehr konstant sind.

Die bisher bekannten Zellkultureinrichtungen oder Zellkultursysteme werden jedoch den Anforderungen der modernen Zellkulturtechnologie nicht mehr gerecht.

Insbesondere im Hinblick auf aktuelle Forschungsschwerpunkte in der Pharmaindustrie, die in den Bereichen Entzündung (Rheuma),

Krebsbekämpfung, Herz/Kreislauf-Erkrankungen, Aids, Apoptose (programmierter Zelltod) und Blutgerinnung liegen, ist die Entwicklung und Erprobung entsprechender neuer Wirkstoffe und Medikamente mit Hilfe eines Zellkultursystems unabdingbar, das in der Weise konzipiert sein soll, daß die Substanz- und Wirkungstestung unter nahezu in-vivo-Bedingungen, d.h., mit nahezu perfekter Abbildung komplexer biologischer Systeme, vor Übertritt in die klinischen Phasen (Testung an Probanden) ermöglicht wird.

Mit Rücksicht auf die geschilderte Situation besteht die Forderung nach einer Möglichkeit der Simulation von Reaktionsabläufen innerhalb eines oder mehrerer Organsysteme (z.B. durch Serienschaltung von Zellkulturkammern mit Hepatozyten und anderen Zellarten, Untersuchung auf Abbauprodukte und Metabolite), damit zum einen die Zeiträume zwischen Substanzwirkungserkennung und Arzneimittelzulassung erheblich minimiert werden und zum anderen vor dem Eintritt in die klinische Testphase die notwendigen Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Substanz innerhalb eines komplexen biologischen Systems erlangt werden können.

Eine ähnliche Situation liegt beispielsweise auch im Bereich der Kosmetikindustrie vor.

Im Stand der Technik sind beispielsweise multivalente Zellkultursysteme (vgl. z.B. DE 199 15 178 A1), problemadaptierte Zellkultursysteme für spezifische Aufgabenstellungen (vgl. z.B. WO 98/17822) oder Verfahren zur Replikation von Zellkulturen bekannt (vgl. z.B. WO 97/37001).

Ferner ist beispielsweise aus der WO 99/23206 ein Verfahren zum Mischen einer varizella-infizierten Zellkultur in Rollflaschen bekannt.

Schließlich ist aus der EP 0 999 266 A1 ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Aufnahme einer Zellkultur bekannt, wodurch möglichst homogene Bedingungen für die molekularbiologische oder gentechnische Untersuchung von Zellen geschaffen werden sollen.

Mit Rücksicht auf die eingangs geschilderte Situation auf dem Gebiet der modernen Zellkulturtechnologie liegt der vorliegenden Erfindung nunmehr die Aufgabe zugrunde, eine neue, zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur dienende Zellkulturkammer für ein geschlossenes Zellkultursystem zu schaffen, wobei eine kontinuierliche Versorgung insbesondere verschiedener Zellen mit flüssigem Nährmedium, Wachstumsfaktoren, Gasen und dergleichen in der Zellkulturkammer gewährleistet ist, ohne daß die Zellen ihrer gewohnten Umgebung entnommen werden müssen, und wobei ferner eine permanente mikroskopische Beobachtung der Zellkulturen ohne Unterbrechung der Begasung ermöglicht ist.

Diese Aufgabe wird bei einer Zellkulturkammer für ein geschlossenes Zellkultursystem zur kontinuierlichen Versorgung unterschiedlicher Zellen mit flüssigen Nährmedien, Wachstumsfaktoren, Gasen und dergleichen erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Zellkulturkammer im wesentlichen aus den folgenden Komponenten aufgebaut ist:

- a) eine Membranplatte mit einer Membran zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur und mit einer Anzahl von Kanälen für Flüssigkeitszufuhr, Begasung und Sensorikanschluß;
- b) eine auf der einen Seite der Membranplatte angeordnete lichtdurchlässige Glasscheibe für eine Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer von der genannten einen Seite aus; und
- c) eine auf der anderen, gegenüberliegenden Seite der Membranplatte angeordnete Abschlußplatte mit eingebauter,

lichtdurchlässiger Glasscheibe für eine Beleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer von der genannten anderen Seite aus mit Hilfe eines zugeordneten Beleuchtungssystems.

Vorzugsweise ist hierbei die lichtdurchlässige Glasscheibe an der Membranplatte für die Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer im Bereich der Unterseite der Membranplatte befestigt.

Ferner bildet in bevorzugter Weise die Abschlußplatte einen Zellkulturkammerdeckel mit einer fest integrierten, lichtdurchlässigen Glasscheibe, wobei der Zellkulturkammerdeckel an der Oberseite der Membranplatte lösbar angebracht ist.

Gemäß weiterer Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, daß sowohl der Zellkulturkammerdeckel als auch die Unterseite der Membranplatte eine Ausnehmung zur Aufnahme und Befestigung der entsprechenden Glasscheibe aufweisen, insbesondere zur nicht-lösbaren Befestigung.

Vorzugsweise ist die jeweilige lichtdurchlässige Glasscheibe durch eine Saphirglasscheibe gebildet.

Darüberhinaus kann gemäß weiterer Ausgestaltung der Erfindung noch vorgesehen sein, daß zur Fixierung der Membran an der Membranplatte ein Haltering vorhanden ist, der mit Hilfe des Zellkulturkammerdeckels auf den Randbereich der Membran preßbar ist, wodurch die letztere fixierbar ist.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß vorzugsweise auf der der Membranplatte zugewendeten Seite des Zellkulturkammerdeckels ein Dichtring vorgesehen ist, durch den

im geschlossenen Zustand der Zellkulturkammer die auf der Membran ausgesäte Zellkultur aseptisch verschlossen wird.

Eine andere, bevorzugte Weiterbildung der Erfindung besteht darin, daß durch eine geeignete Kompartimentierung der Zellkulturkammer eine konstante, kontinuierliche Begasung durch die entsprechend zugeordneten Kanäle hindurch mit frei wählbaren Konzentrationen unterschiedlichster Gase ermöglicht ist. Dies hat insbesondere den Vorteil, daß eine Beobachtung der Zellkultur im Inneren der Zellkulturkammer ohne Unterbrechung der Begasung erfolgen kann.

Darüberhinaus besteht auch die Möglichkeit, daß die Membranplatte auf ihrer dem Zellkulturkammerdeckel gegenüberliegenden Seite an einer zugeordneten Halteplatte zum Einbringen in das Zellkultursystem anbringbar ist, wobei diese Halteplatte eine integrierte Heizung für die Zellkulturkammer aufweist. Vorzugsweise ist diese Heizung eine elektrische Heizung.

Falls eine direkte Co-Kultivierung durchgeführt werden soll, kann mit besonderem Vorteil eine gasdurchlässige Biofolie als Membran verwendet werden, wie weiter unten noch näher erläutert wird.

Die Erfindung wird nunmehr nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert, wobei zeigen:

Figur 1 schematisch eine Draufsicht auf eine Zellkulturkammer;

Figur 2 eine Schnittansicht der Zellkulturkammer gemäß der Linie A-A nach Figur 1;

Figur 3 die Schnittansicht der Zellkulturkammer gemäß Figur 2 in auseinandergezogener Darstellung;

Figur 3A schematisch eine Seitenansicht einer Membranplatte der Zellkulturkammer; und

Figur 4 eine schematische Ansicht eines kompletten, geschlossenen Zellkultursystems, bei dem eine vorgegebene Anzahl von Zellkulturkammern zum Einsatz gelangt.

Gemäß Figuren 1 2, 3 und 3A besteht eine Zellkulturkammer 20 im wesentlichen aus einer Membranplatte 1, in die eine Membran 2, insbesondere eine gasdurchlässige Biofolie eingebracht, ist, die zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur dient. Im gezeigten Ausführungsbeispiel ist die Membran 2 im unteren Bereich der Membranplatte 1 angeordnet, insbesondere fest eingespannt.

Die Membranplatte 1 weist ferner eine Anzahl von Kanälen 4, 4', 4'' und 4''' auf, die im Inneren der Zellkulturkammer 20 verlaufen und von denen der Kanal 4 zum Sensorikanschluß, der Kanal 4' zur Flüssigkeits- oder Gaszufuhr, der Kanal 4'' zur Flüssigkeitszufuhr und der Kanal 4''' zur Flüssigkeits- oder Gas-Ableitung dienen, wie dies weiter unten anhand der Figur 3A noch näher erläutert wird. Die Zellkultur kann somit sowohl von oben als auch von unten gleichermaßen versorgt werden. Durch das spezielle System von Kanälen in der Membranplatte 1 ist insbesondere gewährleistet, daß die erforderlichen Inkubationsbedingungen realisiert werden können.

Im Bereich der Unterseite der Membranplatte 1 ist eine lichtdurchlässige Glasscheibe 3 für eine Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer 20 angeordnet. Eine derartige Beobachtung erfolgt vorzugsweise von der Unterseite der Membranplatte 1 aus mit Hilfe einer Videokamera mit Mikroskopaufsatz, wie dies noch weiter unten erläutert wird.

An der Oberseite der Membranplatte 1 ist ein Zellkulturkammerdeckel 5 angeordnet, der eine obere Abschlußplatte bildet und

in den eine lichtdurchlässige Glasscheibe 6 für eine Beleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer 20 eingebaut ist. Der Zellkulturkammerdeckel 5 ist insbesondere an der Oberseite der Membranplatte 1 fest angebracht und vorzugsweise mit Hilfe von Schrauben 9 mit der Membranplatte 1 in lösbarer Weise verschraubt.

Sowohl der Zellkulturkammerdeckel 5 als auch die Unterseite der Membranplatte 1 sind mit einer entsprechenden Ausnehmung versehen, um die entsprechende Glasscheibe 6 bzw. 3 aufnehmen und befestigen zu können.

Bei dem Zellkulturkammerdeckel 5 deckt somit die Glasscheibe 6 eine vorzugsweise runde Öffnung 13 ab.

In entsprechender Weise bildet bei der Membranplatte 1 die Glasscheibe 3 einen unteren Abschluß unterhalb der Membran 2.

In bevorzugter Weise sind die lichtdurchlässigen Glasscheiben 3 und 6 jeweils Saphirglasscheiben.

Zur Fixierung der Membran 2 an der Membranplatte 1 ist ein Haltering 7 vorgesehen, der mit Hilfe des Zellkulturkammerdeckels 5 auf den Randbereich der Membran 2 gepreßt werden kann, um somit die letztere in der Zellkulturkammer 20 zu fixieren.

Darüberhinaus ist auf der der Membranplatte 1 zugewendeten Seite des Zellkulturkammerdeckels 5 ein Dichtring 8 angeordnet. Mit Hilfe dieses Dichtringes 8 wird im geschlossenen Zustand der Zellkulturkammer 20 (vgl. Figur 2) die auf der Membran 2 ausgesäte Zellkultur aseptisch verschlossen.

Figur 3A zeigt schematisch eine Seitenansicht der Membranplatte 1 mit dort vorgesehenen Mündungen des Kanals 4 für Sensorikan-schluß, des Kanals 4' für Flüssigkeits- oder Gaszufuhr, des Ka-

nals 4" für Flüssigkeitszufuhr und des Kanals 4''' für Flüssigkeits- oder Gas-Ableitung.

Die Mündungen der Kanäle 4, 4', 4" und 4''', wie sie in Figur 3A für eine Seite S der Membranplatte 1 gezeigt sind, sind auf allen drei weiteren Seiten der Membranplatte 1 in identischer Weise vorgesehen.

Aus Figur 3A ist auch die Plazierung der gasdurchlässigen Membran 2 im Inneren der Membranplatte 1 zu ersehen, wobei die Plazierung der Membran 2 so gewählt ist, daß sich eine definierte Kompartimentierung der Zellkulturkammer 20 ergibt, wodurch sich eine direkte Co-Kultivierung zweier Zellkulturen ermöglichen läßt. Bei einer derartigen direkten Co-Kultivierung wird zu beiden Seiten der Membran 2 je eine Zellkultur unterschiedlicher Art angesiedelt, wobei insbesondere die auf der einen Seite der Membran 2, d.h. auf der apikalen Seite wachsenden Zellen der ersten Zellkultur durch einen ersten Medienfluß in den Kanal 4' versorgt werden, wohingegen die auf der anderen Seite der Membran 2, d.h. der basolateralen Seite wachsenden Zellen der zweiten Zellkultur mit einem gegenüber dem ersten Medienfluß unterschiedlichen, zweiten Medienfluß durch den Kanal 4" versorgt werden. Somit funktionieren die Zellen auf der apikalen Seite als Deckschicht, während die Zellen auf der basolateralen Seite als Innenzellen funktionieren.

Der zur apikalen Seite führende Kanal 4' kann aber auch zur Begasung dienen, insbesondere zu einer konstanten, kontinuierlichen Begasung mit frei wählbaren Konzentrationen unterschiedlichster Gase.

Der Kanal 4 dient, wie bereits erwähnt, für den Sensorikan-schluß.

Der Kanal 4''' dient schließlich für die Ableitung von Flüssigkeiten oder Gasen von der apikalen Seite der Membran 2.

Die Komponenten der Zellkulturkammer 20 sind insbesondere aus einem geeigneten Edelstahl gefertigt, beispielsweise aus Edelstahl 1,4435.

Nach Bestückung der Membranplatte 1 im Reinraum wird der Zellkulturkammerdeckel 5 aufgebracht und mit Hilfe der Schrauben 9 mit der Membranplatte 1 verschraubt, wobei es sich hierbei um kurze Schrauben 9 handelt, welche den Zellkulturkammerdeckel 5 an der Membranplatte 1 fixieren. Hierbei wird gleichzeitig mit Hilfe des Dichtrings 8 die Zellkultur, die von der Membranplatte 1 beherbergt wird, aseptisch verschlossen.

In diesem Zustand wird die Zellkulturkammer 20 mit einer Halteplatte 10 eines Zellkultursystems (vgl. Fig. 4) zusammengebaut.

Insbesondere wird zu diesem Zweck die Membranplatte 1 an ihrer zu dem Zellkulturkammerdeckel 5 entgegengesetzten Seite an der Halteplatte 10 angebracht, die einen Aufnahmebolzen 11 für eine Justierung aufweist. Zur Befestigung der Membranplatte 1 an der Halteplatte 10 sind relativ lange Schrauben 12 vorgesehen. Die Halteplatte 10 weist ferner eine integrierte Heizung, vorzugsweise eine elektrische Heizung, für die Zellkulturkammer 20 auf, wie weiter unten noch näher erläutert wird.

Im gezeigten Ausführungsbeispiel ist die Zellkulturkammer 20 im wesentlichen quaderförmig ausgebildet und weist einen quadratischen Grundriß auf. Selbstverständlich sind auch noch andere geometrische Ausführungen denkbar.

Im anhand der Fig. 1 - 3A erläuterten Ausführungsbeispiel sind Mündungen der Kanäle 4, 4', 4'' und 4''' auf allen vier Seiten S der Membranplatte 1 in gleicher Weise vorgesehen. Aber auch

hier wären noch andere Anordnungen für diese Kanäle, die im wesentlichen zylindrisch sind, denkbar. Andere Kanalquerschnitte sind ebenfalls denkbar.

Es ist noch zu erwähnen, daß die Halteplatte 10 für jede an dieser anzubringende Zellkulturkammer 20 eine mittlere, kreisrunde Öffnung 14 aufweist, deren Durchmesser dem Öffnungsbereich 13 des gegenüberliegenden Zellkulturkammerdeckels 5 entspricht. Diese mittlere Öffnung 14 der Halteplatte 10 gewährleistet die Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer 20 von unten mit Hilfe einer Videokamera mit Mikroskopaufsatz, wie dies anhand der Figur 4 noch erläutert wird.

Figur 4 veranschaulicht die Anwendung der erfindungsgemäßen Zellkulturkammern 20 bei einem geschlossenen Zellkultursystem 30.

Bei diesem Zellkultursystem 30 sind beispielsweise sechs Zellkulturkammern 20 als Gruppe A auf der Halteplatte 10 plaziert, die durch ihre integrierte Heizung E für die Inkubierung während der Betriebszeit des Zellkultursystems 30 konstante Temperaturen innerhalb jeder der Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A gewährleistet.

Insbesondere erfolgt mit Hilfe dieser Heizung E eine elektrische Beheizung der jeweiligen Zellkulturkammer 20, wodurch eine sehr genaue Temperaturregelung ermöglicht ist. Die Heizung E ist insbesondere in der Weise ausgelegt, daß jede einzelne Zellkulturkammer 20 der Zellkulturkammergruppierung A gleichsam individuell beheizt werden kann.

Ein besonderer Vorteil des Zellkultursystems 30 liegt darin, daß die Heizung E über eine zugeordnete Software steuerbar ist. Zu diesem Zweck ist oberhalb der Zellkulturkammergruppierung A

ein System aus Infrarot-Temperaturmessern 25 installiert, in der Art, daß jeder einzelnen Zellkulturkammer 20 ein entsprechender Infrarot-Temperaturmesser 25 zugeordnet ist. Der jeweilige Infrarot-Temperaturmesser 25 fühlt mit Hilfe eines von der jeweiligen Zellkulturkammer 20 ausgehenden Infrarotstrahls 25' die in der Zellkultur vorherrschende Temperatur ab und meldet das entsprechende Meßergebnis permanent an ein computergesteuertes Überwachungs- und Steuerungssystem G, das im wesentlichen aus einer Datenverarbeitungsanlage 37 und einem Monitor 36 besteht. Die einzelnen Infrarot-Temperaturmesser 25 sind über eine gemeinsame Verbindungsleitung 45 an das Überwachungs- und Steuerungssystem G angeschlossen. Wenn sich die anfangs vorgegebenen Temperaturen in den Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A ändern, erfolgt automatisch über das Überwachungs- und Steuerungssystem G eine Steuerung bzw. Regelung der Heizung E, d.h., die in der einzelnen Zellkulturkammer 20 herrschende Temperatur wird permanent auf eine konstante Temperatur eingeregelt. Anstatt mit Hilfe von Infrarot-Temperaturmessern könnte die Temperaturmessung auch mittels anderer geeigneter Temperatur-Sensoren erfolgen.

Andererseits kann mit Hilfe der in dem Überwachungs- und Steuerungssystem G enthaltenen Software ermöglicht werden, daß die Temperaturen in den einzelnen Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A während der gesamten Versuchsdauer frei einstellbar und veränderbar sind, falls dies aus bestimmten Gründen erforderlich sein sollte.

Zum Zwecke der permanenten mikroskopischen Beobachtung des Inneren der jeweiligen Zellkulturkammer 20 ist ein Videosystem B mit einem entsprechend zugeordneten Mikroskopsystem vorgesehen. Dieses Videosystem B wird im folgenden näher erläutert.

Unterhalb jeder einzelnen Zellkulturkammer 20 der Zellkulturkammergruppierung A, die im vorliegenden Ausführungsbeispiel

insgesamt sechs Zellkulturkammern aufweist, ist eine Videokamera 22 mit Mikroskopaufsatz 22' auf einem mechanisch einstellbaren Fahrtisch 23 angeordnet, somit insgesamt sechs Videokameras 22 mit zugehörigem Mikroskopaufsatz 22'. Somit beobachtet je eine Videokamera 22 mit Mikroskopaufsatz 22' je eine Zellkulturkammer 20. Nach Versuchsstart und nachdem sich aussagekräftige Bereiche in der jeweiligen in der Zellkulturkammer 20 enthaltenen Zellkultur abzeichnen, wird ein Beobachtungssektor in der Zellkulturkammer 20 festgelegt. Dieser Beobachtungssektor wird sodann durch den mechanisch einstellbaren Fahrtisch 23 mittels (nicht dargestellter) Einstellschrauben angefahren, sodann wird der Fahrtisch 23 arretiert und das Videosystem B bleibt infolgedessen während der gesamten Versuchsdauer in der gleichen Position. Ferner wird bei Versuchsstart die Schärfe der Einstellung am jeweiligen Mikroskopaufsatz 22' einjustiert. Dieser Justiervorgang am jeweiligen Mikroskopaufsatz 22' erfolgt für sämtliche sechs Zellkulturkammern 20 und bleibt sodann unverändert bis zum Versuchsende.

Vorzugsweise wird auch das Videosystem B über die im Überwachungs- und Steuerungssystem G enthaltene Software gesteuert. Hierbei wird jede einzelne Videokamera 22 mit Mikroskopaufsatz 22' gesteuert. Dies erfolgt insbesondere in der Art, daß in frei wählbaren Zeitintervallen (beispielsweise im Minutentakt) Bilder von der jeweiligen Zellkultur in der Zellkulturkammer 20 aufgenommen werden, wobei zu dem jeweiligen Zeitpunkt einer solchen Aufnahme eine oberhalb der jeweiligen Zellkulturkammer 20 angeordnete Lichtquelle 24 die entsprechende Zellkultur beleuchtet, so daß eine ausreichende Ausleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer 20 für die Videoaufnahmen gewährleistet ist. Wenn die Videoaufnahme beendet ist, bringt die Steuerung die jeweilige Lichtquelle 24 in einen schwach dimmenden Standby-Zustand, bis die nächste Videoaufnahme gemacht wird. Der von einer jeden Lichtquelle 24 ausgehende Lichtstrahl bzw. Lichtkegel, der durch die jeweilige Saphirglasscheibe 6 einer Zellkul-

turkammer 20 in das Innere dieser Zellkulturkammer 20 eintritt, ist in Figur 4 mit 24' bezeichnet.

Sämtliche Lichtquellen 24 sind über eine gemeinsame Verbindungsleitung 46 an das Überwachungs- und Steuerungssystem G angeschlossen.

Durch jeden einzelnen Lichtstrahl bzw. Lichtkegel 24' wird die jeweilige, in der Zellkulturkammer 20 enthaltene Zellkultur flächendeckend ausgeleuchtet.

Das Videosystem B ist ebenfalls über eine Leitung 47 an das Überwachungs- und Steuerungssystem G angeschlossen, wobei von diesem aus die Leitung 47 zu einem Knotenpunkt 48 führt, mit dem die einzelnen Videokameras 22 über entsprechend zugeordnete Leitungen verbunden sind.

Das wie oben erläuterte Videosystem B mit Mikroskopsystem stellt nur eine Ausführungsmöglichkeit dar. Eine mögliche andere Ausführungsform eines solchen Systems zur permanenten Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammern besteht darin, daß ein einziges Beobachtungssystem, bestehend aus Videokamera und Mikroskopaufsatz, auf einem Fahrtisch installiert wird und daß dieser Fahrtisch die sechs Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A in frei wählbaren Intervallen abfährt. Die Justierung des Beobachtungssystems erfolgt für die einzelne Zellkultur bei Versuchsstart, d.h., vorzugsweise dann nachdem sich aussagekräftige Bereiche in der jeweiligen Zellkultur abzeichnen, durch die entsprechende, im Überwachungs- und Steuerungssystem G enthaltene Software, d.h., durch das entsprechende Computerprogramm sind die sechs Anfahrpositionen des Fahrtisches, auf dem das Beobachtungssystem montiert ist, programmiert. Wegen der mechanischen Toleranzen des Fahrtisches muß jedoch ein größerer als der zu beobachtende Bereich innerhalb der einzelnen Zellkulturkammer aufgenommen werden. Innerhalb

dieses größeren Bereiches wird nun mittels der Software der zu beobachtende Bereich definiert. Die Software ist in der Lage, Konturen zu speichern und wieder zu erkennen, d.h., beim erneuten Anfahren einer Zellkulturkammer wird die Kontur und Anordnung der Zellen erkannt und ein anfänglich definierter Beobachtungsbereich gespeichert.

Dieses zuletzt erläuterte Beobachtungssystem ist in den Zeichnungen im einzelnen nicht dargestellt, jedoch erfolgt die Ausleuchtung des Inneren der Zellkulturkammern 20 ebenfalls mit Hilfe der Lichtquellen 24, wie bereits weiter oben im einzelnen erläutert.

Das in Figur 4 dargestellte Zellkultursystem 30 weist ferner noch ein Dosiersystem C für Flüssigkeiten (z.B. flüssige Nährmedien und dergleichen) auf, welches z.B. vier Flüssigkeitsvorratsbehälter 31 mit einer jeweils zugeordneten Flüssigkeitsentnahmeleitung 31' aufweist, wobei sodann die vier Flüssigkeitsentnahmeleitungen 31' zu einem Leitungsbündel 32 zusammengefaßt sind. Dieses Leitungsbündel 32 ist andererseits mit einem Pumpensystem 29 verbunden, durch welches die verschiedenen Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A mit frei wählbaren Flüssigkeiten, die in den Flüssigkeitsvorratsbehältern 31 enthalten sind, versorgt werden.

Das Pumpensystem 29 ist über eine Leitung 33 an ein Multiventilmodul 30' angeschlossen. Die Zuführung der Flüssigkeiten zu der Zellkulturkammergruppierung A erfolgt von dem Multiventilmodul 30' aus über sterile Schlauchsysteme 27 und 28, wobei diese Flüssigkeiten von den einzelnen Zellkulturkammern 20 flexibel weitergeleitet werden. Sowohl die Flüssigkeitszuführung als auch die Flüssigkeitsab- bzw. weiterleitung erfolgt über sterile Schlauchsysteme, die mit Standard-Schlauchverbinder-elementen und Verteilern bei Versuchsstart installiert werden, d.h. mit entsprechenden Kanälen in der Mem-

branplatte 1 einer jeweiligen Zellkulturkammer 20 verbunden werden. Hierbei wird die Verbindung der Standard-Schlauchverbinder-elemente (in den Zeichnungen im einzelnen nicht dargestellt) mit den zugeordneten Kanälen der Membranplatte 1 so aufeinander abgestimmt, daß die Sterilität gewährleistet ist.

Aus Gründen der Flexibilität können die Flüssigkeiten, die Strömungsrichtungen, die Verteilung der Flüssigkeiten und deren Durchflussmengen während des Versuchs geändert bzw. gesteuert werden, wobei eine derartige Steuerung vorzugsweise durch das computergesteuerte Überwachungs- und Steuerungssystem G erfolgt. Zu diesem Zweck sind das Pumpensystem 29 mittels einer Verbindungsleitung 38 und das Multiventilmodul 30' über eine Verbindungsleitung 40 an das Überwachungs- und Steuerungssystem G angeschlossen.

Das Dosiersystem C des Zellkultursystems 30 erlaubt es somit, der Zellkulturkammergruppierung A unterschiedlichste Flüssigkeiten zuzuführen.

Das Zellkultursystem 30 weist darüberhinaus ein Begasungssystem D für unterschiedlichste Gase auf. Dieses Begasungssystem D dient also dazu, die verschiedenen Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A mit unterschiedlichen Gasen, z.B. Luft, O₂, N₂, CO₂, zu begasen. Von dem Begasungssystem D aus erfolgt die Gaszuführung zu der Zellkulturkammergruppierung A mittels einer sterilen Schlauchleitung 26. Auch hierbei können die Gase von den verschiedenen Zellkulturkammern 20 unter Verwendung entsprechend zugeordneter Kanäle 4' und 4''' (vgl. Figur 3A) flexibel weitergeleitet werden.

Gaszuführung und Gasab- bzw. weiterleitung erfolgen insgesamt über sterile Schläuche, die mittels Standard-Schlauchverbinder-elementen und Verteilern bei Versuchsstart installiert werden. Die Verbindungen der Schlauchverbinder-elemente mit den entspre-

chend zugeordneten Kanälen 4' und 4''' der Membranplatte 1 sind so aufeinander abgestimmt, daß die Sterilität gewährleistet ist.

Auch bei dem Begasungssystem D können aus Flexibilitätsgründen die Gase, die Strömungsrichtungen, die Gasverteilung sowie die Begasungskonzentration während des Versuchs geändert bzw. gesteuert werden. Zu diesem Zweck ist wiederum das Begasungssystem D über eine Verbindungsleitung 39 an das computergesteuerte Überwachungs- und Steuerungssystem G angeschlossen, das die entsprechende Software für die Steuerung des Begasungssystems D enthält.

Schließlich gehört zu dem Zellkultursystem 30 noch ein Monitoring-System F, das vorgegebene Sensormodule 34 aufweist. Mit Hilfe dieses Monitoring Systems F können während der gesamten Versuchsdauer die relevanten Parameter in der jeweiligen Zellkulturkammer 20 der Zellkulturkammergruppierung A mittels entsprechend zugeordneter Sensoren gemessen, insbesondere permanent gemessen werden, wobei es sich bei diesen Parametern z.B. um pH-Wert, Glucose, Lactat, Sauerstoff, Elektropotentiale usw. handelt. Zu diesem Zweck steht das Monitoring-System F über eine Leitung 41, über einen Knotenpunkt 42 und von dort aus über weitere Leitungen 43 und 44 und entsprechend zugeordnete Abzweigleitungen mit den einzelnen Zellkulturkammern 20 der Zellkulturkammergruppierung A des Zellkultursystems 30 in Verbindung.

Die von den (nicht gezeigten) Sensoren gemessenen Parameter werden von dem Monitoring-System F über eine Leitung 35 an das computergesteuerte Überwachungs- und Steuerungssystem G zur entsprechenden Verarbeitung weitergeleitet. Wie bereits weiter oben anhand der Figuren 1 bis 3A erläutert, weist die Zellkulturkammer 20 wenigstens einen Kanal 4 für Sensorikanschluß auf, wobei die entsprechenden Sensoren und der zugeordnete Kanal 4

der Membranplatte 1 so aufeinander abgestimmt sind, daß die Sterilität gewährleistet ist.

Insgesamt betrachtet, ist das mit den erfindungsgemäßen Zellkulturkammern 20 bestückte, geschlossene Zellkultursystem 30 in der Lage, hochkomplexe biologische Vorgänge in Echtzeit und unter nahezu in-vivo-Bedingungen, d.h. wie im lebenden Organismus, zu simulieren.

PAN-Biotech GmbH, Gewerbepark 13, D-94501 Aidenbach

Patentansprüche

1. Zellkulturkammer (20) für ein geschlossenes Zellkultursystem zur kontinuierlichen Versorgung unterschiedlicher Zellen mit flüssigen Nährmedien, Wachstumsfaktoren, Gasen und dergleichen, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellkulturkammer (20) im wesentlichen aus den folgenden Komponenten aufgebaut ist:
 - a) eine Membranplatte (1) mit einer Membran (2) zur Aufnahme wenigstens einer Zellkultur und mit einer Anzahl von Kanälen (4, 4', 4'', 4''') für Flüssigkeitszufuhr, Begasung und Sensorikanschluß;
 - b) eine auf der einen Seite der Membranplatte (1) angeordnete, lichtdurchlässige Glasscheibe (3) für eine Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten einen Seite aus; und
 - c) eine auf der anderen, gegenüberliegenden Seite der Membranplatte (1) angeordnete Abschlußplatte (5) mit eingebauter, lichtdurchlässiger Glasscheibe (6) für eine Beleuchtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) von der genannten anderen Seite aus mit Hilfe eines zugeordneten Beleuchtungssystems.
2. Zellkulturkammer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lichtdurchlässige Glasscheibe (3) an der Membranplatte (1) für die Beobachtung des Inneren der Zellkulturkammer (20) im Bereich der Unterseite der Membranplatte (1) befestigt ist.

3. Zellkulturkammer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Abschlußplatte (5) einen Zellkulturkammerdeckel mit einer fest integrierten, lichtdurchlässigen Glasscheibe (6) bildet, wobei der Zellkulturkammerdeckel an der Oberseite der Membranplatte (1) lösbar angebracht ist.
4. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl der Zellkulturkammerdeckel (5) als auch die Unterseite der Membranplatte (1) eine Ausnehmung zur Aufnahme und Befestigung der entsprechenden Glasscheibe (6 bzw. 3) aufweist.
5. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Glasscheibe (6, 3) eine Saphierglasscheibe ist.
6. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Fixierung der Membran (2) an der Membranplatte (1) ein Haltering (7) vorgesehen ist, der mit Hilfe des Zellkulturkammerdeckels (5) auf den Randbereich der Membran (2) preßbar ist, wodurch diese letztere fixierbar ist.
7. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf der der Membranplatte (1) zugewendeten Seite des Zellkulturkammerdeckels (5) ein Dichtring (8) vorgesehen ist, durch den im geschlossenen Zustand der Zellkulturkammer (20) die auf der Membran (2) ausgesäte Zellkultur aseptisch verschlossen wird.
8. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch eine geeignete Kompartimentierung der Zellkulturkammer (20) eine konstante, kontinuierliche Begasung durch die entsprechend zugeordneten Kanäle (4', 4'') hindurch mit frei wählbaren Konzentrationen unterschiedlichster Gase ermöglicht ist.

9. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Membranplatte (1) auf ihrer dem Zellkulturkammerdeckel (5) gegenüberliegenden Seite an einer zugeordneten Halteplatte (10) zum Einbringen in das Zellkultursystem anbringbar ist, wobei diese Halteplatte (10) eine integrierte Heizung für die Zellkulturkammer (20) aufweist.
10. Zellkulturkammer nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Heizung eine elektrische Heizung ist.
11. Zellkulturkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (2) eine gasdurchlässige Biofolie ist..

FIG 1

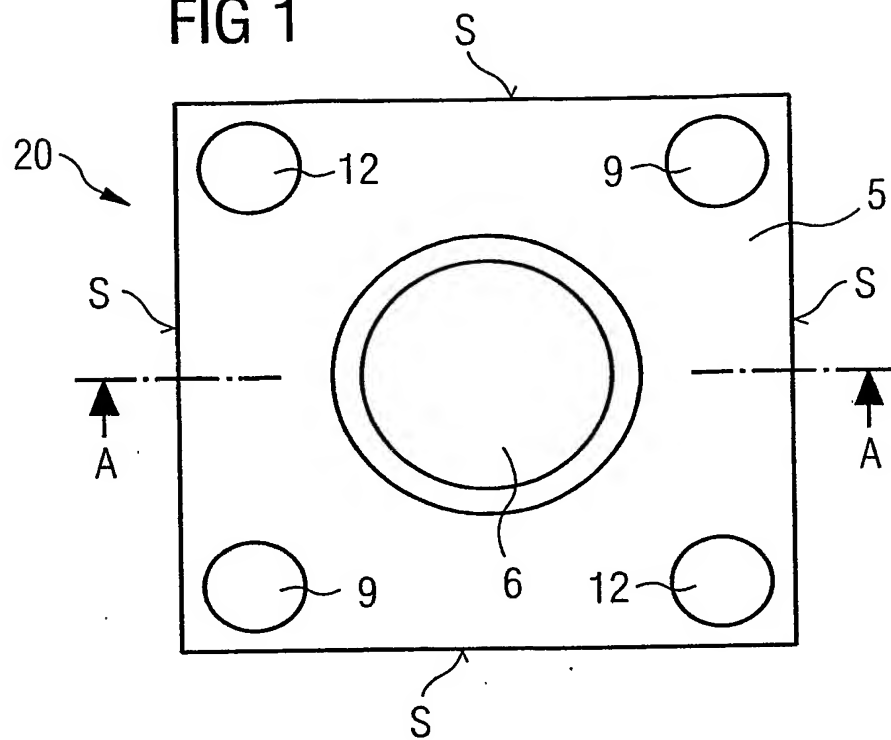


FIG 2

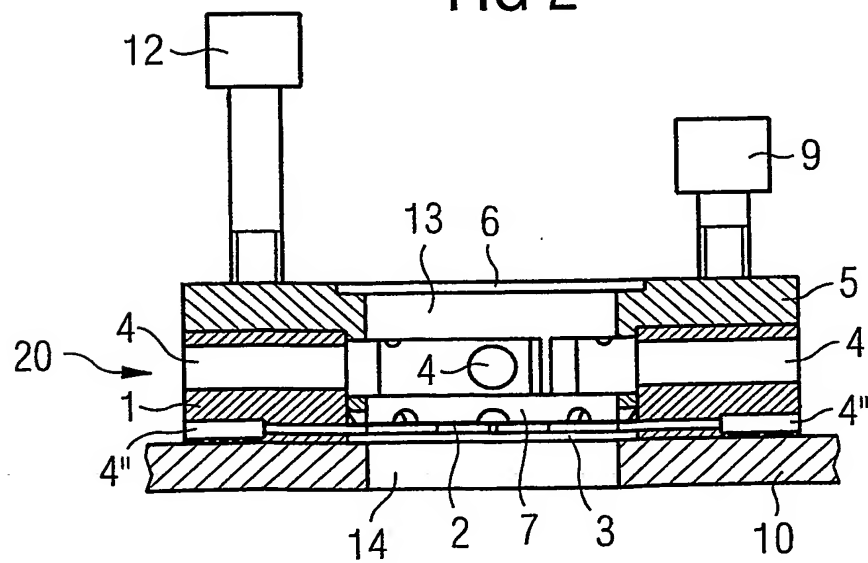


FIG 3

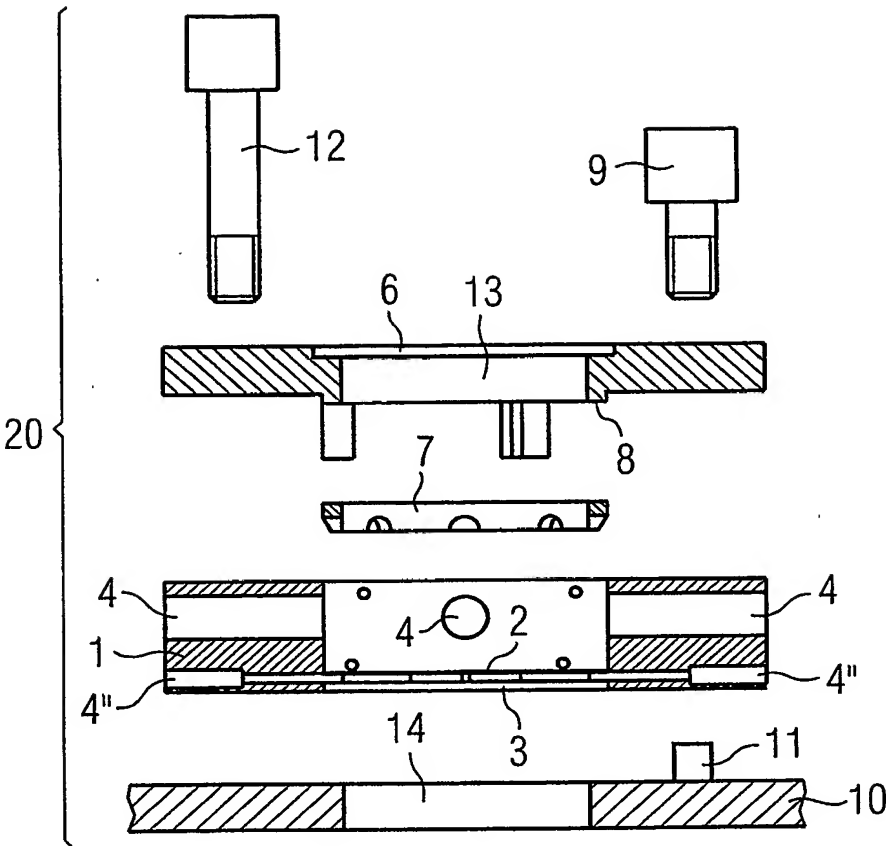
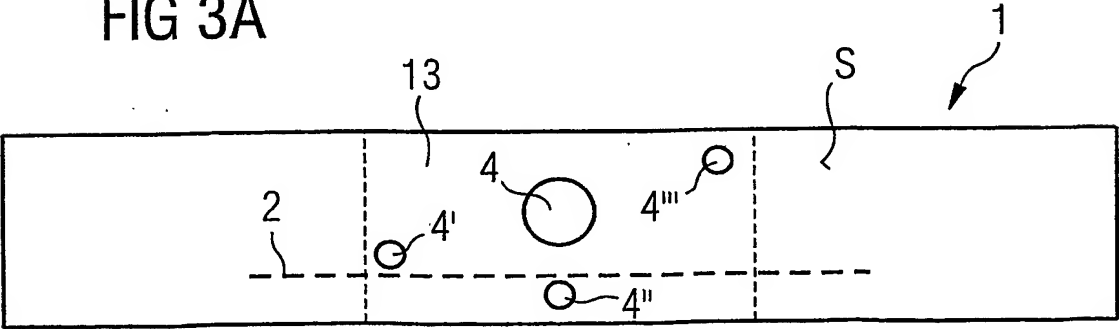
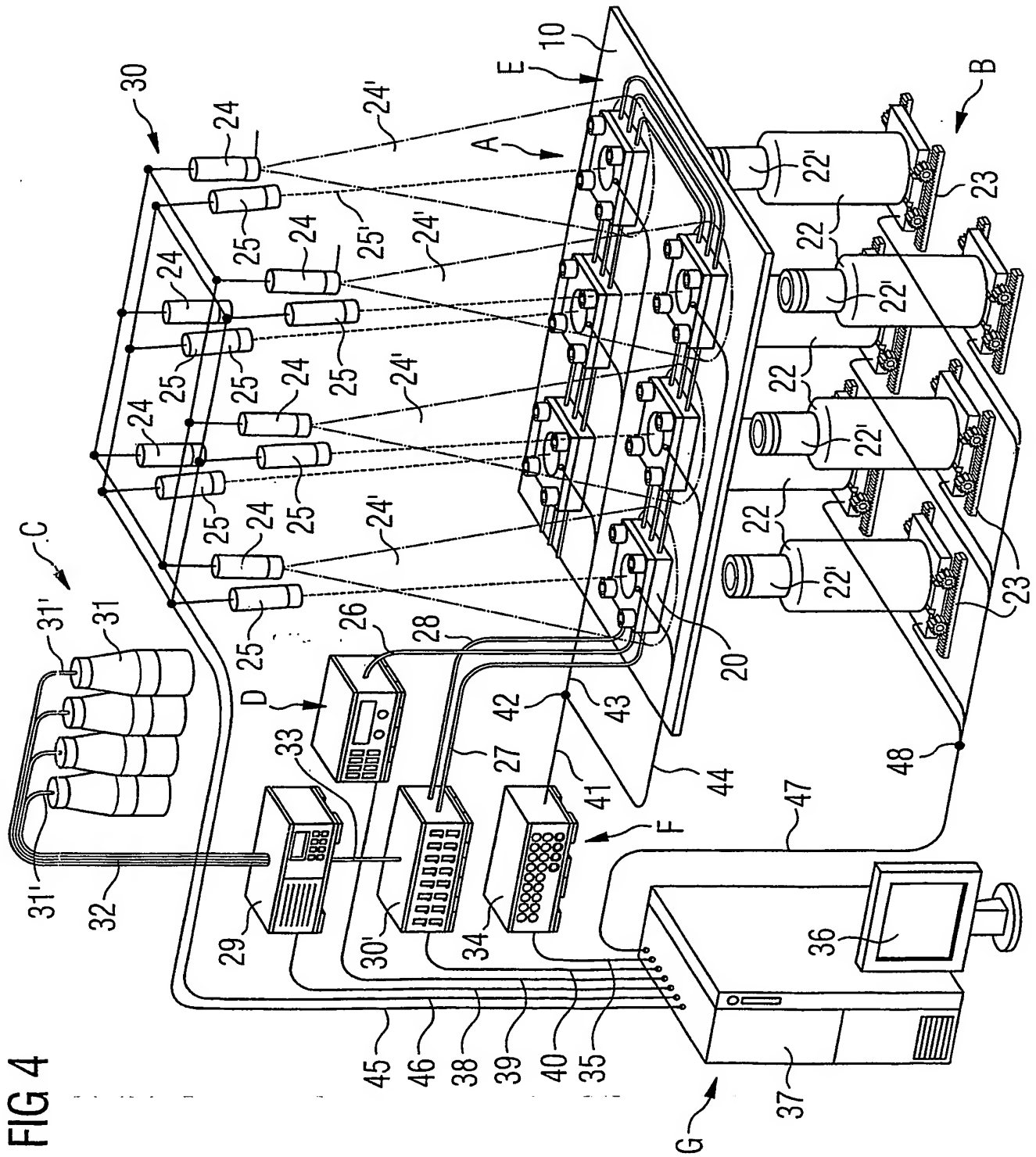


FIG 3A





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 02/10359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12M3/06 C12N5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C12M C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 78920 A (GEN HOSPITAL CORP ;TILLES ARNO W (US); BALIS ULYSSES J (US); TONER) 28 December 2000 (2000-12-28) the whole document	1-11
Y	US 5 958 762 A (STOPPINI LUC ET AL) 28 September 1999 (1999-09-28) the whole document	1-11
Y	US 5 707 869 A (WOLF MARTIN L ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13) the whole document	1-11
Y	WO 96 00780 A (WILSON JOHN ;WOLF MARTIN L (US)) 11 January 1996 (1996-01-11) the whole document	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 January 2003

Date of mailing of the International search report

16/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hillenbrand, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/10359

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078920	A	28-12-2000	AU 5756700 A AU 5757100 A EP 1203075 A1 WO 0078920 A1 US 6465252 B1	09-01-2001 09-01-2001 08-05-2002 28-12-2000 15-10-2002
US 5958762	A	28-09-1999	FR 2735496 A1 CA 2197550 A1 EP 0776358 A1 WO 9700314 A1 JP 10504728 T	20-12-1996 03-01-1997 04-06-1997 03-01-1997 12-05-1998
US 5707869	A	13-01-1998	CA 2193810 A1 EP 0769048 A1 JP 10504710 T WO 9600780 A1 US 5693537 A US 5714384 A	11-01-1996 23-04-1997 12-05-1998 11-01-1996 02-12-1997 03-02-1998
WO 9600780	A	11-01-1996	US 5693537 A US 5707869 A CA 2193810 A1 EP 0769048 A1 JP 10504710 T WO 9600780 A1 US 5714384 A	02-12-1997 13-01-1998 11-01-1996 23-04-1997 12-05-1998 11-01-1996 03-02-1998

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/10359

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12M3/06 C12N5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12M C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 78920 A (GEN HOSPITAL CORP ;TILLES ARNO W (US); BALIS ULYSSES J (US); TONER) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) das ganze Dokument	1-11
Y	US 5 958 762 A (STOPPINI LUC ET AL) 28. September 1999 (1999-09-28) das ganze Dokument	1-11
Y	US 5 707 869 A (WOLF MARTIN L ET AL) 13. Januar 1998 (1998-01-13) das ganze Dokument	1-11
Y	WO 96 00780 A (WILSON JOHN ;WOLF MARTIN L (US)) 11. Januar 1996 (1996-01-11) das ganze Dokument	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hillenbrand, G

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10359

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0078920	A	28-12-2000	AU	5756700 A	09-01-2001
			AU	5757100 A	09-01-2001
			EP	1203075 A1	08-05-2002
			WO	0078920 A1	28-12-2000
			US	6465252 B1	15-10-2002
US 5958762	A	28-09-1999	FR	2735496 A1	20-12-1996
			CA	2197550 A1	03-01-1997
			EP	0776358 A1	04-06-1997
			WO	9700314 A1	03-01-1997
			JP	10504728 T	12-05-1998
US 5707869	A	13-01-1998	CA	2193810 A1	11-01-1996
			EP	0769048 A1	23-04-1997
			JP	10504710 T	12-05-1998
			WO	9600780 A1	11-01-1996
			US	5693537 A	02-12-1997
			US	5714384 A	03-02-1998
WO 9600780	A	11-01-1996	US	5693537 A	02-12-1997
			US	5707869 A	13-01-1998
			CA	2193810 A1	11-01-1996
			EP	0769048 A1	23-04-1997
			JP	10504710 T	12-05-1998
			WO	9600780 A1	11-01-1996
			US	5714384 A	03-02-1998